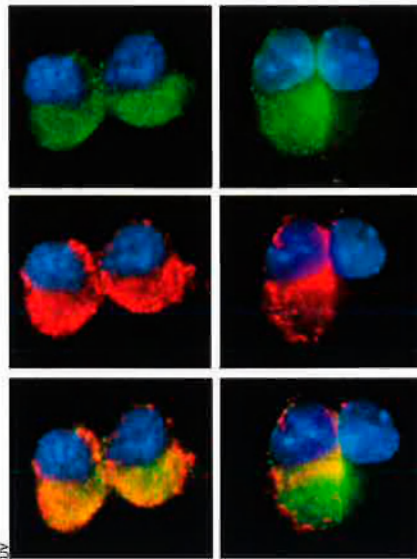


Secrets d'alcova de les cèl·lules mare

La clau podia estar en una molècula de les cèl·lules mare del cervell, una proteïna quinasa anomenada Dyrk 1A, la importància de la qual ja va ser detectada en mosques *Drosophila* per Francisco Tejedor (Universitat d'Alacant), que va batejar-la *minibrain* (minicervell), perquè si no hi era provocava que els cervelletes dels insectes es quedaren en la meitat.

Per tant, la importància de la versió humana del *minibrain*, la Dyrk 1A, per a les cèl·lules mare adultes del cervell era evident, tant per al grup de recerca especialitzat en cèl·lules mare de la Universitat de València d'Isabel Farinas (unitat de neurobiologia molecular del departament de biologia cel·lular) com per al grup de Mariona Arbonés al programa Gens i Malaltia del Centre de Regulació Genòmica (CRG). El seu interès era explicar quin paper tenia el *minibrain* en la divisió asimètrica de les cèl·lules mare del cervell, una de les moltes curiositats que amaguen aquestes cèl·lules pluripotencials (poden convertir-se en diversos tipus de cèl·lula) i autoreplicatives.

“Se sap molt poc de les divisions simètrica i asimètrica de les cèl·lules mare –resumeix Isabel Farinas–: sabem que es poden dividir i donar dues cèl·lules iguals o poden dividir-se i donar lloc a una d'igual que la mare i una filla que ha d'anar-se'n de casa (d'ací ve la divisió *asimètrica*), però no sabem quins reguladors fan servir per aconseguir-ho.” Aquesta habilitat reproductiva és molt important perquè el cos –en aquest cas, el cervell– conserve un nombre concret de cèl·lules mare i alhora faça noves cèl·lules diferenciades que el cervell també necessita: per exemple, neurones que no tindran característiques de cèl·lules mare (ni pluripotencialitat ni capacitat de replicar-se), sinó una funció específica dins el sistema nerviós.



Cèl·lules mare neurals dividint-se de forma simètrica (esquerra) o asimètrica (dreta). Es mostren els nivells de Dyrk 1a en vermell i del receptor d'EGF en verd a les cèl·lules filles.

Un grup de recerca de la Universitat de València i un del Centre de Regulació Genòmica (CRG) de Barcelona aclareixen com ho fan, les cèl·lules mare del cervell, per dividir-se i parir una altra mare i una filla disposada a emancipar-se.

Per situar-nos: al cervell, explica Mariona Arbonés, “hi ha dos nínxols de cèl·lules mare: l'hipocamp i la zona ependimal que recobreix els ventricles del cervell”. Les que

han estudiat els equips de València i Barcelona són d'aquesta zona dels ventricles del cervell, concretament cervells de ratolins.

La recerca que signen tots dos grups a la revista *Stem Cells* descobreix precisament “el mecanisme que permet de diferenciar les característiques de les dues cèl·lules que es formen en dividir-se la cèl·lula mare del cervell adult”, segons Arbonés.

Antenes i senyals. Com sospitaven, “la molècula Dyrk 1A té un paper fonamental perquè, en la divisió, es reparteixen les molècules d'aquesta proteïna i la que hereta la majoria de Dyrk 1A és la nova cèl·lula mare, mentre que la que en rep molt poques és la cèl·lula especialitzada, la neurona”.

Però, a més a més, han estat capaces d'explicar per què els nivells de Dyrk 1A provoquen aquesta diferenciació. Les cèl·lules mare responen a factors intrínsecs, però també a uns altres que són a fora, com l'anomenat factor de creixement epidèrmic (conegut per les sigles EFG). “Les cèl·lules que reben la majoria del Dyrk 1A –explica Arbonés– tenen a la membrana receptors d'EFG i són sensibles a aquest factor extern, mentre que les cèl·lules especialitzades no tenen aquests receptors.”

Farinas fa servir una metàfora: “És com si les cèl·lules amb Dyrk 1A tingueren una antena preparada a la membrana i respongueren, mentre que les altres pleguen l'antena i no responen a l'EFG.”

Aquesta recerca, que té com a primera signant Sacri R. Ferron, del grup de la UV, aprofundeix sobretot el coneixement bàsic sobre les cèl·lules mare, però també obre noves portes a la recerca i, a termini mitjà, a noves teràpies de medicina regenerativa.

Per a Farinas, “intentem esbrinar quines són les peces del Mecano: sabem molt poc de les molècules que hi ha dins la cèl·lula i quines són les seves funcions”. Les noves notícies sobre el *minibrain* d'aquestes cèl·lules mare són que algun dia podrien permetre el control del comportament de la cèl·lula. “Dyrk 1A té una peculiaritat –indica Farinas–: és una proteïna quinasa, cosa que vol dir que



Mariona Arbonés, del CRG del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona.



Isabel Farfñas, de la unitat de neurobiologia molecular de la Universitat de València.



Sacri R. Ferron, primera signant de l'article, també és de la Universitat de València.

pot transduir senyals. La Dyrk 1A és com un pont entre allò que la cèl·lula percep de l'exterior i allò que la cèl·lula decideix; és com una cruïlla de camins amb vies de senyalització i, si les coneixem bé, podríem modular un comportament a partir d'un còctel de senyals externs." Farinas és experta en cèl·lules mare i treu les conclusions que són aplicables al seu camp de recerca.

En canvi, el grup de Mariona Arbonés ha treballat molt en el Dyrk 1A i parla d'uns altres horitzons que s'albiren amb l'estudi d'aquesta molècula en concret. "El Dyrk 1A pot ser important per a unes altres cèl·lules mare, però sobretot obre la porta als estudis del Dyrk 1A en càncer. Hi ha la teoria que als tumors cancerosos hi ha cèl·lules replicatives que tenen característiques de cèl·lules mare i s'hauria d'estudiar si els mecanismes com el que hem descrit també fan algun paper en les cèl·lules de càncer." L'autoreplicació i la proliferació de cèl·lules és un dels quids en les investigacions dels tumors, perquè creixen sense control. Una de les dianes que la ciència cerca per aturar el càncer és aquella que permet aquesta peculiar replicació. Això no vol dir que Dyrk 1A hi tingui res a veure, però és un nou mecanisme a estudiar.

Recerca de la síndrome de Down. L'altra connexió interessant de Dyrk 1A amb vista a noves recer-

ques és que es tracta d'una molècula codificada per un gen que es troba en el cromosoma 21, conegut perquè els pacients de la síndrome de Down en tenen tres còpies, en compte de dues. En conseqüència, els afectats per la síndrome de Down també tindran més quantitat de Dyrk 1A de la normal. Però les proves fetes fins ara en ratolins no proven que una quantitat més gran de Dyrk 1A tinga conseqüències mitjançant el mecanisme de replicació. "Hem fet estudis *in vitro* amb cèl·lules mare de ratolins

La Dyrk 1A és com un pont entre allò que la cèl·lula percep de l'exterior i allò que la cèl·lula decideix

transgènics que tenen una mica més de Dyrk 1A –explica Arbonés– i tot ens indica que un augment petit de Dyrk 1A, que és allò que es detecta en casos de síndrome de Down, no altera la capacitat de replicació de les cèl·lules: de les nostres dades no es pot dir que aquest mecanisme pugui tenir conseqüències en la síndrome de Down."

Això tampoc no treu que el Dyrk 1A no hi tinga res a veure, perquè aquesta proteïna pot tenir més funcions: "Pot haver-hi un altre mecanisme en què participi el Dyrk 1A que sigui negatiu, neuropatològic."

D'una altra banda, és evident, tant en *Drosophila* com en ratolins, que variacions a la baixa de Dyrk 1A (al contrari que en la síndrome de Down, que és a l'alça) tenen conseqüències sobre el desenvolupament cerebral.

La col·laboració entre el Centre de Regulació Genòmica i la Universitat de València ha estat possible perquè un grup era expert en un vessant de la recerca, les cèl·lules mare, i l'altre, en la proteïna Dyrk 1A. Això ha permès de descobrir secrets de la divisió asimètrica de les cèl·lules pluripoten-

cials adults del cervell que encara obre noves qüestions.

Segons Arbonés, la recerca no aclareix si a totes les altres cèl·lules mare adultes el Dyrk 1A hi tindrà la mateixa funció: "Desconeixem, per exemple, si les cèl·lules mare de l'hipocamp –que sí que sabem que tenen Dyrk 1A– actuen igualment o si les cèl·lules mare de la pell poden tenir el mateix mecanisme: ni tan sols sabem si tenen Dyrk 1A."

De secrets, les cèl·lules mare encara en reserven molts.

Alex Milian